

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001年3月1日 (01.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/14383 A1

(51) 国際特許分類: C07D 489/06, 489/08, 471/04, A61K 31/485, 31/4738, A61P 25/04, A61K 45/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05690

(22) 国際出願日: 2000年8月24日 (24.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/236778 1999年8月24日 (24.08.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 長瀬 博 (NAGASE, Hiroshi) [JP/JP]; 〒247-0063 神奈川県鎌倉市梶原2-10-4 Kanagawa (JP). 遠藤 孝 (ENDO, Takashi) [JP/JP]; 〒253-0071 神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4

Kanagawa (JP). 川村 邦昭 (KAWAMURA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒248-0034 神奈川県鎌倉市津西1-20-33 Kanagawa (JP). 田中 利明 (TANAKA, Toshiaki) [JP/JP]; 〒249-0004 神奈川県逗子市沼間1-11-24 Kanagawa (JP). 鈴木 知比古 (SUZUKI, Tomohiko) [JP/JP]; 〒215-0005 神奈川県川崎市麻生区千代ヶ丘6-6-9 Kanagawa (JP). 鈴木 勉 (SUZUKI, Tsutomu) [JP/JP]; 〒235-0045 神奈川県横浜市磯子区洋光台5-4-23-401 Kanagawa (JP). 倉石 泰 (KURAISHI, Yasushi) [JP/JP]; 〒939-2728 富山県婦負郡婦中町蛭川68-27 Toyama (JP). 白木 公康 (SHIRAKI, Kimiyasu) [JP/JP]; 〒930-0881 富山県富山市安養坊34-16 Toyama (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, US.

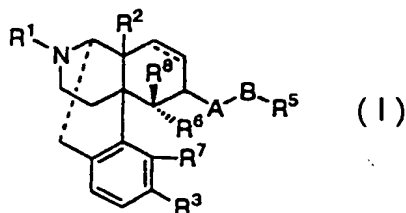
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR NEUROPATHIC PAIN AND MODEL ANIMALS OF NEUROPATHIC PAIN

(54) 発明の名称: 神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物

(57) Abstract: Remedies for neuropathic pain which contain as the active ingredient compounds represented by general formula (I) (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A and B are each as defined in the description) or pharmacologically acceptable salts thereof; and model animals prepared by administering (+)-4a-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-trans-quinolino[2,3-g]isoquinoline. These remedies and model animals enable drug therapy for neuropathic pain and, moreover, evaluation of the therapeutic effects of compounds on neuropathic pain.

[続葉有]

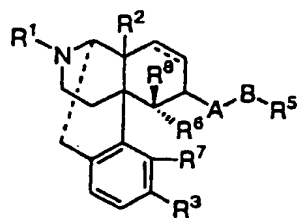
WO 01/14383 A1

WO 01/14383 A1



(57) 要約:

## 一般式(I)



(I)

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、A、Bは明細書記載の定義に同じ)で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤、並びに(+) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロトランス - キノリノ[2, 3 - g]イソキノリンの投与により作製されるモデル動物。本発明により、神経因性疼痛の薬物療法が可能になる。また、化合物の神経因性疼痛に対する治療効果を評価できる。

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

## 明細書

## 神経因性疼痛治療剤および神経因性疼痛のモデル動物

## 技術分野

本発明は、オピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物を有効成分とする神経因性疼痛治療剤に関する。また、本発明は、神経因性疼痛のモデル動物、該モデルの作製方法、該モデルを用いる神経因性疼痛の治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる神経因性疼痛治療に有効な化合物に関する。

## 背景技術

難治性疼痛の多くを占める神経因性疼痛は、組織損傷による侵害受容器の刺激がないときにでも、持続的な、耐え難い、焼けるような痛みが起こり、発作的な痛みを合併することも多い。また、疼痛部位に感覚鈍麻があったり、軽微な刺激つまり正常時には痛みを起こさないような刺激により疼痛が誘発されるアロディニアが多く、多くの症状で認められる。臨床的にはこれらの特徴的症狀が、個々の疾患で混在している。国際疼痛学会の定義では神経系の一次的病変あるいは機能障害により生じる疼痛を神経因性疼痛といい、この神経系には末梢神経系あるいは中枢神経系が含まれる。具体的には末梢神経障害（糖尿病、アルコール・他の薬物中毒、アミロイドーシス）、四肢切断、脊髄後根切断術、腕神経叢引き抜き損傷、脊髄損傷、多発性硬化症、パーキンソン症候群等に伴う疼痛や帯状疱疹後神経痛、中枢性脳卒中後痛（いわゆる視床痛）などが含まれる。つまり神経因性疼痛は末梢神経あるいは中枢神経そのものへの外傷、感染や虚血などによる神経の基質的变化あるいは機能異常により生じる。

神経因性疼痛の治療においては、広く痛みの治療に用いられているモルヒネでも十分な効果が得られず、神経因性疼痛は、オピオイド鎮痛薬に抵抗することが多い。したがって、神経因性疼痛を含む難治性疼痛に対する有用な治療薬の開発が望まれているが、いまだ実現には至っていない。神経因性疼痛の治療には脊髄刺激療法、後根進入部遮断術などの外科的治療の他、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

受容体作動薬のパクロフェンやN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬のケタミンなどを慢性的に脊髄腔内投与方法がある。しかしながら、これらの方法は侵襲が大きいと、より侵襲の少ない治療法が望まれ、神経因性疼痛に有用な新薬の開発は重要である。

一方、特許第2525552号に、オピオイド $\kappa$ 受容体作動活性を有し、鎮痛作用を有するモルヒナン誘導体が開示されているが、これら化合物の神経因性疼痛に対する治療効果は明らかではない。

神経因性疼痛に対する有用な新薬の開発には、ヒト神経因性疼痛と同様の臨床症状を示すモデル動物が不可欠である。現在、神経因性疼痛のモデル動物としては、末梢神経の切断や結紮 (G. J. Bennett & Y. K. Xie, Pain, 33: 87-107, 1988) あるいは脊髄への障害 (J. X. Hao, Pain, 45: 175-185, 1991) などがあるが、スクリーニング法としては操作が煩雑であり、簡便な神経因性疼痛のモデル動物の開発が望まれている。

一方、齧歯類、特にマウスの脊髄腔内投与方法は、無麻酔下で、比較的簡便に行うことができる方法として知られている (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980)。さらに、マウス脊髄腔内にNMDA (L. M. Aanonsen & G. L. Wilcox, J. Pharmacol. Exp. Ther., 243: 9-19, 1987) や substance P (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Brain Res., 217: 212-215, 1981) を投与すると引っ掻き行動 (scratching)、噛みつき行動 (biting)、足舐め行動 (licking) すなわち SBL 行動が発現し、疼痛が発現することが示唆されている。また、脊髄腔内に (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロ-トランス-キノリノ[2, 3-g]イソキノリンを投与することによってマウスに痛覚過敏が発現することも報告されている (L. F. Tseng et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 280: 600-605, 1997)。しかしながら、これらのモデル動物は薬物誘発侵害反応モデルとして示されているの

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

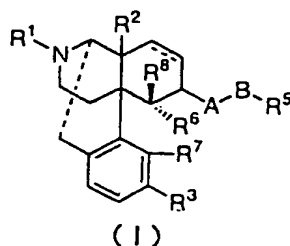
みであり、神経因性疼痛のモデルとしての有用性は明らかではない。

本発明は神経因性疼痛の治療剤を提供することを目的とする。本発明はまた、神経因性疼痛に対する薬物の治療効果を判定可能な神経因性疼痛のモデル動物、該モデル動物を用いる神経因性疼痛治療に有効な化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行ってきた結果、一般式 (I) で表される化合物が神経因性疼痛を軽減することを見出した。また、一般式 (II) で表わされるオクタヒドロイソキノリン誘導体を動物に投与することにより、神経因性疼痛を発現するモデル動物を作製できることを見出し、本モデル動物が神経因性疼痛を軽減する化合物の評価に利用できることを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式 (I)



[式中、 $\text{---}$ は二重結合または単結合を表し、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ を表し、 $R^9$ は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、炭素数1から5のアルキル、 $-\text{C}(=\text{O})$

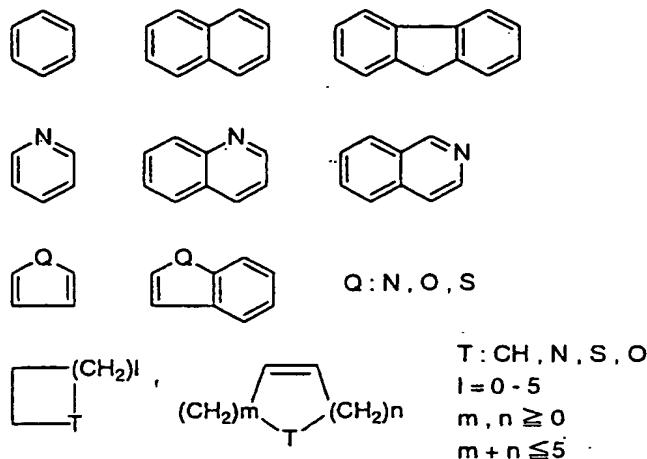
WO 01/14383

PCT/JP00/05690

)  $R^{11}$ を表し、 $R^{11}$ は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここでX、Y、Zは各々独立して $NR^4$ 、SまたはOを表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 $R^4$ は同一または異なってもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、二重結合および／または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および／もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、 $R^5$ は水素または下記の基本骨格：

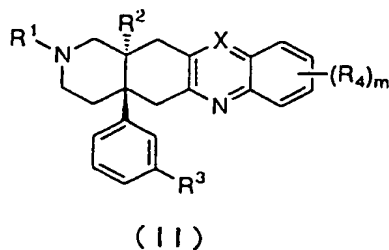
WO 01/14383

PCT/JP00/05690

 $R^5$ が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 $R^6$ は水素、 $R^7$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは $R^6$ と $R^7$ は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 $R^8$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。］で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

さらに本発明は、一般式 (II)



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

[式中、 $R^1$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、 $X$ はCHまたはNを表し、 $m$ は0から2の整数を表し、 $m$ 個の $R^4$ はそれぞれ別個に、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。]で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動が用量依存的に増加することを示す。

図2は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対するGABA受容体作動薬のBaclofenの作用を示す。

図3は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対するモルヒネの作用を示す。

図4は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の作用を示す。

図5は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の投与における用量依存的な抑制作用を示す。

図6は、化合物1の脊髄内投与により誘発される疼痛関連行動に対する化合物2の皮下投与における用量依存的な抑制作用を示す。

図7は、座骨神経結紮モデルにおける化合物2のアロディニアおよび痛覚過敏



WO 01/14383

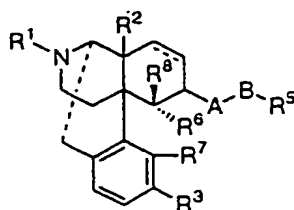
PCT/JP00/05690

抑制作用を示す。

図 8 は、帯状疱疹痛モデルにおける化合物 2 のアロディニアおよび痛覚過敏抑制作用を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明は一般式 (I)



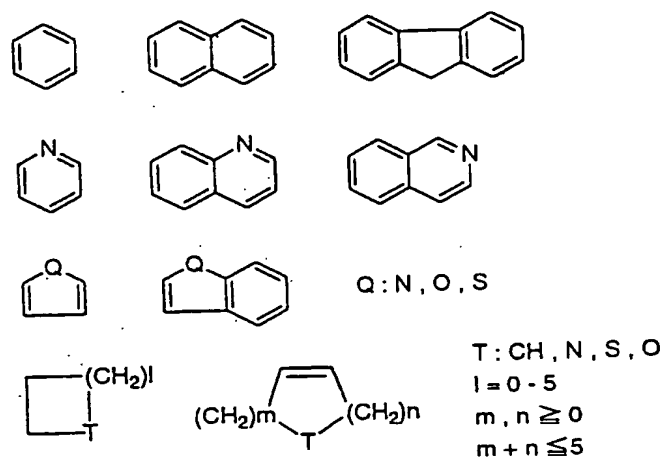
(I)

[式中、…は二重結合または単結合を表し、 $R^1$ は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキル、または炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、 $-NR^9R^{10}$ を表し、 $R^9$ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ を表し、 $R^{11}$ は水素、フェニル、炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、Aは $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここでX、Y、Zは各々独立して $NR^4$ 、SまたはOを表し、 $R^4$ は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表し、式中 $R^4$ は同一または異なってもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、二重結合および/または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することとはなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、 $R^5$ は水素または下記の基本骨格:



$R^5$ が表す有機基

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい)を表し、 $R^6$ は水素、 $R^7$ は水素、ヒドロ

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

キシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、もしくは  $R^6$  と  $R^7$  は一緒になって  $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$  を表し、 $R^8$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルカノイルを表す。] で表される化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤である。

一般式 (I) で示される化合物において、 $R^1$  としては、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルメチル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルメチル、炭素数 7 から 13 のフェニルアルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキル、炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

$R^2$  としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メチル、ジメチルアミノが好ましい。

$R^3$  としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

A としては、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-OSO_2-$  が好ましく、特に  $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=S)-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=S)NR^4-$ 、 $-NR^4SO_2-$  が好ましい。

$R^4$  としては、水素、炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキルが好ましく、特に炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、中でも、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。中でも  $-XC(=Y)-$  (ここで、X は  $NR^4$ 、S、または O を表し、Y は O を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または  $-XSO_2-$  (ここで、X

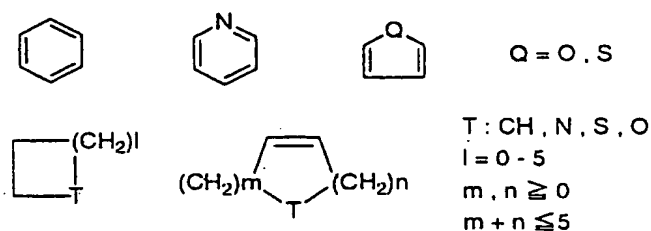
WO 01/14383

PCT/JP00/05690

はNR'を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR'またはOを表し、R'は水素または炭素数1から5のアルキルを表す)が好ましく、特に好ましくは-XC(=Y)-または-XC(=Y)Z-(ここで、XはNR'を表し、YはOを表し、R'は炭素数1から5のアルキルを表す)である。

Bとしては、 $-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim10$ )、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$  ( $n=1\sim4$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )が好ましく、特に $-(CH_2)_n-$  ( $n=1\sim3$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ が好適な例として挙げられる。中でも炭素数1から6の直鎖アルキレン、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または、 $-CH_2S-$ がさらに好ましい。特に $-CH=CH-$ 、または $-C\equiv C-$ が好ましい。(もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。)

R<sup>5</sup>としては水素または下記の基本骨格：



R<sup>5</sup>が表す有機基

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい)が好ましく、中でも水素または下記の基本骨格：

WO 01/14383

PCT/JP00/05690



Q: O, S

 $R^5$ が表わす有機基

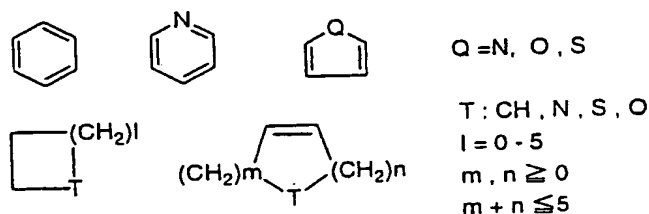
を持つ有機基（ただしこれら有機基は炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも1種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましい。より具体的な例としては水素、フェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、パーフルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ブロモフェニル、4-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、3-アミノフェニル、2-アミノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、3-フラニル、2-フラニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式(I)で表される化合物のうち、 $R^1$ が炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

、炭素数 1 から 5 のフラン-2-イルアルキル、炭素数 1 から 5 のチオフェン-2-イル-アルキルであり、 $R^2$  が水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシであり、 $R^3$  が水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルコキシであり、 $A$  が  $-XC(=Y)-$  (ここで、 $X$  は  $NR^4$ 、 $S$ 、または  $O$  を表し、 $Y$  は  $O$  を表し、 $R^4$  が水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または  $-XSO_2-$  (ここで、 $X$  は  $NR^4$  を表し、 $Y$  は  $O$  または  $S$  を表し、 $Z$  は  $NR^4$  または  $O$  を表し、 $R^4$  は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す) であり、 $B$  が  $-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim 10$ )、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$  ( $n=1\sim 4$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-C$   
 $H_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim 4$ ) であり、 $R^5$  が水素または下記の基本骨格：



$R^5$  が表す有機基

を持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) であり、 $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって  $-O-$  であり、 $R^8$  が水素である化合物が好ましい。

中でも  $R^1$  がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、 $R^2$  が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、 $R^3$

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ （ここで、Xは $NR'$ を表し、YはOを表し、 $R'$ は炭素数1から5のアルキルを表す）であり、Bが $-(CH_2)_n-$ （ $n=1\sim3$ ）、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ （ $n=0\sim4$ ）、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ （ $n=0\sim4$ ）、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ であり、 $R^5$ が水素または下記の基本骨格：



を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）であり、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって $-O-$ であり、 $R^8$ が水素である化合物が好ましい。

これら一般式(I)で表されるモルヒナン誘導体は、特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれに限られるものではない。

上記一般式(I)で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩は、鎮痛薬として広く使用されているモルヒネでは十分な治療効果が得られない神経因性

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

疼痛を軽減することから、神経因性疼痛治療剤として有用であることが明らかとなった。

上記一般式(I)で表される化合物を神経因性疼痛治療剤として使用する際には、一種のみならず数種を有効成分として使用できる。これらの化合物は、医薬品用途にまで純化され、必要な安定性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。投与形態として、例えば注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、座剤による経腸投与等を挙げることができる。本発明の神経因性疼痛治療剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.0001mg～1gであり、経口剤の場合、0.005mg～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。また、神経因性疼痛に対する治療効果を高めることを目的とした各種補助剤を含有させることができる。更に既知の疼痛を治療するために使用されうる薬剤と併せて用いることができ、併用される薬剤として格別に限定されるものはないが、具体的に例示すれば、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣薬、局所麻酔薬、交感神経作動薬、NMDA受容体拮抗薬、カルシウムチャンネル遮断薬、セロトニン受容体拮抗薬、GABA受容体機能促進薬、オピオイド作動薬、抗炎症薬等を挙げることができる。更に具体的には、アミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、フルオキセチン、カルバマゼピン、ジアゼパム、ギャバペンチン、バルプロ酸、カルバマゼピン、リドカイン、クロニジン、フェントラミン、ブラゾシン、ケタミン、イフェンプロジル、デキストロメトルファン、メキシチレン、ケタンセリン、塩酸サルボグレラート、ベンゾジアゼピン、バルビツレート、トラマドール、フェンタニール、ジクロフェナック等が挙げられる。更にウイルス感染による神経因性疼痛治療にはアシクロビル、ファンシクロビル等の抗ウイルス剤とも併用できる。その他神経因性疼痛の治療に用いられる神経ブロック療法、鍼治療、光線療法、硬膜外通電刺激療法等と組み合わせて治療することも可能である。

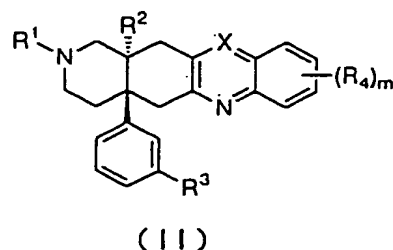


WO 01/14383

PCT/JP00/05690

治療対象となる神経因性疼痛には、その発症原因から見ると、組織損傷による侵害受容器の刺激がなく、外傷、手術、放射線療法もしくは薬物療法、さらには糖尿病、アルコール・他の薬物中毒、アミロイドーシス、ウイルス感染等により、神経そのものに傷害、機能不全が生じたときに出現する疼痛が含まれる。また機能異常が起きた神経の部位から見ると、三叉神経痛、舌咽神経痛、カウザルギー（四肢末梢神経またはその大きな枝の部分障害のあとで、交感神経機能障害による血管運動神経と発汗の異常を伴い、持続性の灼熱痛を組織の栄養障害が認められる疼痛症候群）反射性交換神経性萎縮症、求心神経遮断性疼痛、視床痛等が含まれる。この他に、帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛、緊張性痙攣痛、肢端紅痛、灰白髄炎疼痛、または幻肢痛、AIDS感染者の疼痛、多発性硬化症の疼痛、パーキンソン症候群に伴う疼痛等も含まれる。中でも帯状疱疹に伴う疼痛、例えば帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛等の治療に有効である。

さらに本発明は、一般式 (II)



[式中、R<sup>1</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）、またはチオフェン-2-イルアルキル（ただしアルキル部の炭素は1から5である）を表し、R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、XはCHまたはNを表し、mは0から2の整数を表し、m個のR<sup>4</sup>はそれぞれ別個に、

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

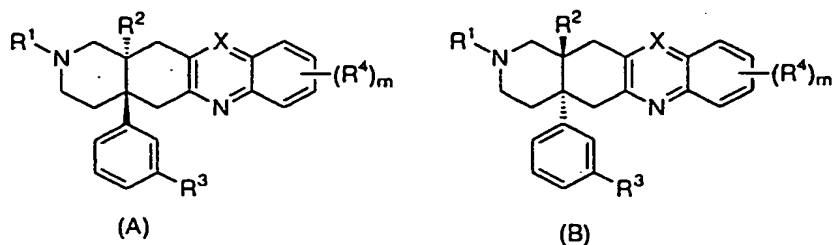
弗素、塩素、臭素、ヨウ素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、ニトロ、アミノ、またはアルキルアミノを表す。] で表される化合物を動物に投与することにより痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物、該モデルを用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法、該評価方法により得られる化合物である。

本発明のモデル動物の作成に用いる一般式 (II) で表される化合物のうち、 $R^1$  が水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルメチル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルメチル、フェニル、ナフチル、炭素数 7 から 13 のフェニルアラキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラン-2-イルアルキル (ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である)、またはチオフェン-2-イルアルキル (ただしアルキル部の炭素は 1 から 5 である) であり、 $R^2$  が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、 $R^3$  が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジロキシであり、 $X$  が  $CH$  であり、 $m$  が 0 から 2 の整数であり、 $R^4$  がそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、ニトロ、アミノであるものが好ましい。中でも、 $R^1$  が水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イルメチル、またはチオフェン-2-イルメチルであり、 $R^2$  が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシであり、 $R^3$  が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシ、またはベンジロキシであり、 $X$  は  $CH$  であり、 $m$  は 0 から 2 の整数であり、 $m$  個の  $R^4$  はそれぞれ別個に弗素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、ニトロまたはアミノである化合物が好ましい。

また、一般式 (II) は化合物の相対配置を表すものであり、本発明の化合物はラセミ体、絶対構造が下記の一般式 (A)、(B)

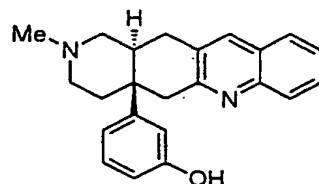
WO 01/14383

PCT/JP00/05690



で示される光学活性体を包含する。その中でも絶対構造が一般式 (A) で示される光学活性体が好ましい。

特に好ましくは (+) - 4 a - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 12, 12 a - オクタヒドロトランス - キノリノ [2, 3 - g] イソキノリン



である。

本発明に用いられる動物は特に限定されないが、好ましくは齧歯類、さらに好ましくはマウスである。神経因性疼痛を発現させるための化合物の投与部位としては脊髄腔内が好ましい。マウスを用いる場合、マウスの系統、週齢、雌雄などは特に限定されないが、週齢が高くなる、すなわち体重増加にともない、動物の脊髄腔内への投与が困難になるため、体重 25 g から 35 g のマウスを用いることが好ましい。

マウスで神経因性疼痛を誘発するためには、脊髄腔内に上記一般式 (II) で表される化合物を 5  $\mu$ g から 30  $\mu$ g 程度投与することが望ましく、通常 15  $\mu$ g 程度が好ましく用いられる。投与溶媒としては等張性の溶液が用いられ、通常生理食塩水も十分に使用できる。脊髄腔内への投与容量は望ましくは数  $\mu$ l から 2

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

0  $\mu$ l の範囲で、中でも 5  $\mu$ l 程度が好ましい。また、脊髓腔内への投与には 25 から 30 gauge の注射針を用いることが好ましい。

本発明における評価方法として、動物における種々の行動学的指標を利用できる。その中で正常動物ではあまり認められない引っ掻き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを指標にすることが好ましい。これらの行動観察による評価は動物を直接的に観察することも可能であるが、ビデオ等の記録媒体を用いた評価、更に動物の動きを動物が発散する熱で検出する機械等を用いた評価も可能である。また評価時期は一般式 (II) の化合物の投与後、それらの行動が安定して発現する時間帯が望ましいが、更に好ましくは投与 5 分後から 5 分間が好ましい。

本発明のモデル動物を用い、神経因性疼痛の治療を目的とした薬物のスクリーニングまたは評価を行うとき、評価される薬物の投与経路、溶媒、容量などは特に限定されず、その薬物自身の特徴を考慮し、それらを適切に選択可能である。

上記評価方法により、動物の引っ掻き行動、噛みつき行動、足舐め行動などを抑制する化合物を、神経因性疼痛を軽減する化合物として得ることができる。

実際にここで得た化合物は他の神経因性疼痛モデル動物でも有効性を示すことから、該動物モデルの有用性が明らかにされた。それに伴い、該モデルを用いて化合物を評価し、そこで有効性を示す化合物を神経因性疼痛治療剤として開発することが可能となる。従って、ここに記載したモデル動物、モデル動物を用いた評価方法、薬物のスクリーニングまたは評価、評価により得られた化合物は、神経因性疼痛治療のための医薬品の開発に大きな進歩をもたらす。

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。

#### 【実施例】

##### 実施例 1：神経因性疼痛モデル動物の作製

ddY 系マウス（実験開始時体重 22-25 g）を恒温恒湿（ $22 \pm 1$  度、 $55 \pm 5$  %）にてプラスチック製ケージ内で、12 時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

(+) - 4a - (3-ヒドロキシフェニル) - 2-メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロトランス-キノリノ[2, 3-g]イソ

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

キノリン（化合物1）を生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、マウスに無麻酔下脊髄内に投与した。薬液の脊髄内投与容量はマウス1匹あたり4  $\mu$ lとし、HyldenとWilcox（J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67:313-316, 1980）の方法に準じ、30 gaugeの針と25  $\mu$ l用のHamilton syringeを用いた。

化合物1を脊髄内投与して誘発されるscratching、bitingおよびlicking行動を仮性疼痛反応の指標とし、それらの行動が発現している持続時間を化合物1の投与5分後から5分間、20 x 13 x 10 cmの透明アクリル製ケージ内でsingle-blind法により測定した。その結果を図1に示した。化合物1を7.5  $\mu$ g/mouse以上の投与で有意、かつ用量依存的に仮性疼痛反応が増大した。この化合物1の15  $\mu$ g/mouseにより誘導される仮性疼痛反応は図2に示すようにGABA<sub>B</sub>受容体作動薬Baclofenの脊髄内同時投与により、用量依存的に抑制された。しかしながら図3に示すようにMorphineの脊髄内同時投与では化合物1の15  $\mu$ g/mouseにより誘導される仮性疼痛反応は全く抑制されなかった。

Baclofenは現在、脳血管障害や多発性硬化症などによる痙攣麻痺の治療薬として临床上使用され、動物実験では全身投与や脳室内投与、また、脊髄内投与により抗侵害作用が発現することが知られている。更にBaclofenの脊髄内投与により神経因性疼痛（neuropathic pain）は抑制され、臨床において神経因性疼痛に対する治療薬としての応用が期待されている。また神経因性疼痛に対して、臨床ではモルヒネは有効性を示さない。これらのことから、化合物1脊髄内投与により作製される本モデル動物が、神経因性疼痛の特徴を有していることが明らかとなった。

#### 実施例2：神経因性疼痛抑制作用の評価－1

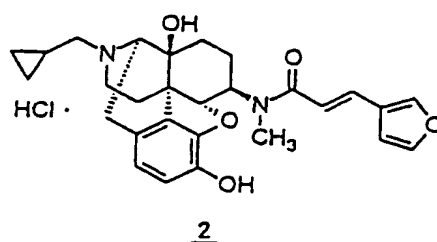
ddY系マウス（実験開始時体重22-25 g）を恒温恒湿（22  $\pm$  1度、55  $\pm$  5%）にてプラスチック製ケージ内で、12時間明暗サイクルの条件下で飼育した。餌および水はともに自由摂取とした。

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

化合物1を生理食塩水（大塚製薬）に溶解し、マウスに無麻酔下脊髄内に投与した。薬液の脊髄内投与容量はマウス1匹あたり4  $\mu$ lとし、HyldenとWilcox (J. L. K. Hylden & G. L. Wilcox, Eur. J. Pharmacol., 67: 313-316, 1980) の方法に準じ、30 gaugeの針と25  $\mu$ l用のHamilton syringeを用いた。

選択的なオピオイド $\kappa$ 受容体作動性化合物である(-)-17シクロプロピル-3,14 $\beta$ -ジヒドロキシ-4,5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩(化合物2)



(H. Nagase et al. Chem. Pharm. Bull. 46, 366, 1998) を脊髄内に化合物1と同時に投与し、その神経因性疼痛に対する効果を、scratching、bitingおよびlicking行動などの仮性疼痛反応を指標に評価した。それらの行動が発現している持続時間を、化合物2と化合物1 (15  $\mu$ g/mouse) の同時投与5分後から5分間、20 x 13 x 10 cmの透明アクリル製ケージ内でsingle-blind法により測定した。なお、化合物2は生理食塩水に溶解したものを用いた。その結果を図4に示した。化合物2は10 nmol/mouseで生理食塩水投与群と比較して有意に仮性疼痛反応を抑制し、神経因性疼痛治療に有効であることが示された。

### 実施例3：神経因性疼痛抑制作用の評価-2

神経因性疼痛に対する薬物の効果を判定する目的で、実施例2に示した方法と同様に、化合物2を1または3 nmol/mouseの低用量で脊髄内に化合物1と同時に投与した時、および薬物の全身暴露での評価を行うために、化合物2を

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

皮下投与した時の仮性疼痛反応を調べた。その結果を図5、図6に示した。いずれの場合も用量依存的に仮性疼痛反応を抑制し、化合物2が神経因性疼痛に有効であることが示された。また、全身暴露でも化合物2の有効性が示されたことにより、薬物の局所投与を行わなくても、つまり薬剤学的に許容できる様々な剤型による投与でも化合物2は有効性を示すことが明らかになった。

#### 実施例4：座骨神経結紮モデルにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用の評価

化合物2の神経因性疼痛抑制作用を、既に広く知られた他の神経因性疼痛モデルを用いて検討した。すなわちA. B. Malmberg and A. I. Basbaum (Pain, 76, 215-222, 1998)らの方法を多少改変して、座骨神経部分結紮モデルマウスにおける化合物2の作用を検討した。神経因性疼痛で一般的に認められるアロディニアあるいは痛覚過敏の測定には、強さの異なる2本のvon Frey hair (0.17、1.48 g)を用いた。手術後4週間経過したマウスをアクリルケージ (90×100×300 mm) に入れ、少なくとも30分間環境に慣らしたのち、後肢足趾に垂直にvon Frey hairを軽く曲がる程度に3秒程度適用した。これを数秒おきに6回繰り返した。このときの反応は以下のようにスコアをつけた。

0：無反応、1：後肢のlifting、2：後肢の鋭い逃避反応およびflinching

薬物投与前、薬物投与30分後、2時間後に手術足および反対対照足の反応を測定し、手術足のスコアと対照足スコアの差をアロディニアおよび痛覚過敏として評価した。つまり差が大きければアロディニアや痛覚過敏の程度が大きいことを示す。化合物2は生理食塩水に溶解し、薬液を皮下投与した。なお対照溶媒は生理食塩水とした。結果を図7に示した。薬物投与前において両群ともアロディニアあるいは痛覚過敏症状を示し、手術足スコアと対照足スコアの差は同じであった。投与30分後、化合物2はアロディニア、痛覚過敏を抑制したが、対照溶媒投与群は改善効果を示さなかった。なお、2時間後に薬物の効果は消失した。これらの結果から実施例1の神経因性疼痛モデルで有効性を示した化合物が、他の神経因性疼痛モデルでも有効性を示すことが判った。

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

実施例 5：带状疱疹に伴う疼痛に対する薬物の痛覚過敏、アロディニア抑制作用の評価

神経因性疼痛に分類される带状疱疹に伴う疼痛に対する化合物 2 の治療効果を検討した。治療効果の評価は、P a i n, 8 6, 9 5 - 1 0 1, 2 0 0 0 記載の方法にしたがって作成した動物モデルを用いて行った。化合物 2 を経口投与した時の結果を図 8 に示した。投与 3 0 分後、化合物 2 は用量依存的に带状疱疹に伴うアロディニアあるいは痛覚過敏を抑制し、带状疱疹に伴う疼痛に対して有効性を示すことが判った。

これらの実施例により、実施例 1 の動物モデルを用いて化合物の評価を行い、そこで有効性を示した化合物が他の神経因性疼痛動物モデルにおいてアロディニアあるいは痛覚過敏を改善する効果のあることが証明された。このことから実施例 1 のモデル動物および該モデルを用いた化合物の評価法の有用性が示されるとともに、また更にそこで有効性を示した化合物を神経因性疼痛治療剤として開発することが可能となった。従って、ここに記載したモデル動物、モデル動物を用いた評価方法、薬物のスクリーニングまたは評価、評価により得られた化合物は神経因性疼痛治療のための医薬品の開発に大きな進歩をもたらすと考えられる。

#### 産業上の利用可能性

本発明の神経因性疼痛治療剤は、神経因性疼痛の薬物療法に有用である。また、本発明の神経因性疼痛のモデル動物はヒトにおける神経因性疼痛と同様の症状を発現する簡便なモデルであり、本発明のモデル動物を用いることにより、効率よく薬剤の神経因性疼痛に対する治療効果の判定が可能になる。すなわち、本発明により、神経因性疼痛の治療のための医薬品の開発が飛躍的に進歩する。

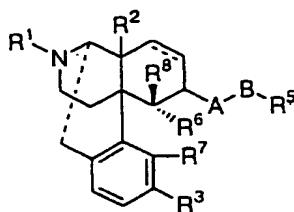


WO 01/14383

PCT/JP00/05690

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



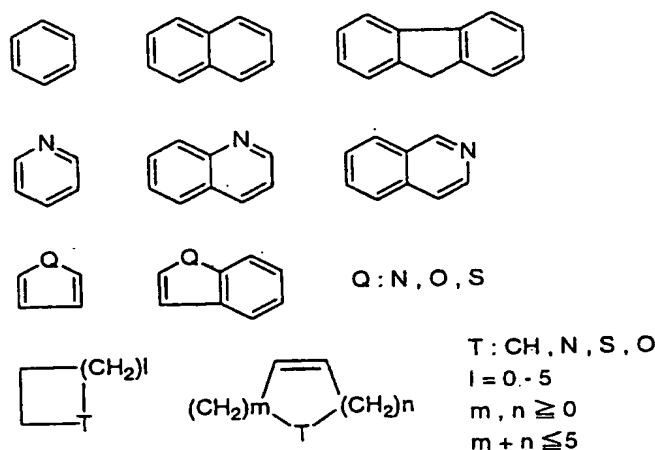
(I)

[式中、 $\cdots$ は二重結合または単結合を表し、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 $R^2$ は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、 $-NR^9R^{10}$ を表し、 $R^9$ は水素、炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^{10}$ は水素、炭素数1から5のアルキル、 $-C(=O)R^{11}$ を表し、 $R^{11}$ は水素、フェニル、炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、 $A$ は $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XSO_2-$ （ここで $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ は各々独立して $NR^4$ 、 $S$ または $O$ を表し、 $R^4$ は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 $R^4$ は同一または異なってもよい）を表し、 $B$ は原子価結合、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

二重結合および／または三重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および／もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、 $R^5$ は水素または下記の基本骨格：



$R^5$  が表す有機基

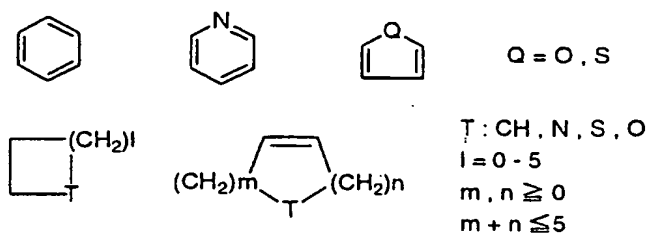
を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 $R^6$ は水素、 $R^7$ は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは $R^6$ と $R^7$ は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 $R^8$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。］で表され

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

る化合物、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする神経因性疼痛治療剤。

2. 一般式 (I) において、 $R^1$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルであり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシであり、 $R^3$ が請求項1の定義に同じであり、 $A$ が $-XC(=Y)-$ 、(ここで $X$ は $NR^4$ 、 $S$ 、または $O$ を表し、 $Y$ は $O$ を表し、 $R^4$ が水素、または炭素数1から5のアルキルを表す)、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、または $-XSO_2-$  (ここで、 $X$ は $NR^4$ を表し、 $Y$ は $O$ または $S$ を表し、 $Z$ は $NR^4$ または $O$ を表し、 $R^4$ は水素または炭素数1から5のアルキルを表す) であり、 $B$ が $-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim10$ )、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$  ( $n=1\sim4$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ ) であり、 $R^5$ が水素または下記の基本骨格:



$R^5$ が表す有機基

を持つ有機基 (ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

の置換基により置換されてもよい) であり、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって $-O-$ であり、 $R^8$ が水素である請求項1記載の神経因性疼痛治療剤。

3. 一般式(I)において、 $R^1$ がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルであり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、 $R^3$ がヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$  (ここで、Xは $NR^4$ を表し、YはOを表し、Zは $NR^4$ またはOを表し、 $R^4$ は炭素数1から5のアルキルを表す) であり、Bが $-(CH_2)_n-$  ( $n=1\sim3$ )、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$  ( $n=0\sim4$ )、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ であり、 $R^5$ が水素または下記の基本骨格:



Q: O, S

 $R^5$ が表わす有機基

を持つ有機基 (ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トルフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれる少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい) であり、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって $-O-$ であり、 $R^8$ が水素である請求項1記載の神経因性疼痛治療剤。

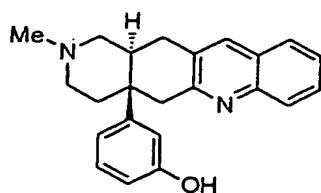
4. 神経因性疼痛が帯状疱疹に伴う疼痛である請求項1～3記載の神経因性疼痛治療剤。

5. (+)-4a-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 12, 12a-オクタヒドロトランス-キノリノ[2, 3-g]イ

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

ソキノリン



をマウスの脊髄腔内に投与することにより、痛み反応を発現させることを特徴とする神経因性疼痛のモデル動物。

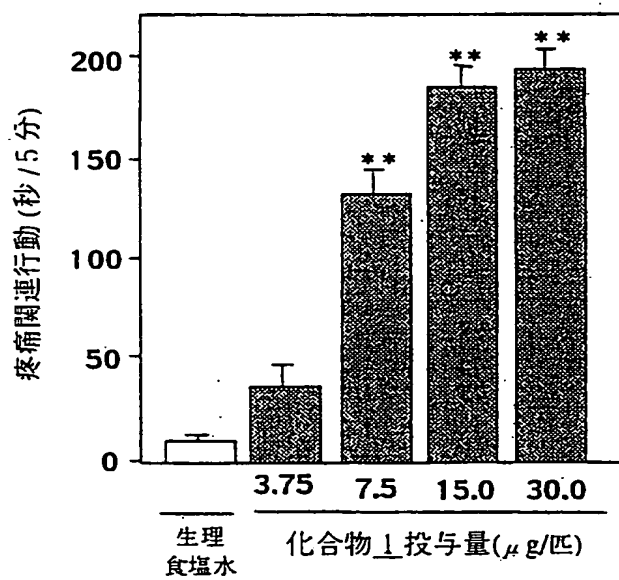
6. 請求項5記載の神経因性疼痛のモデル動物を用いる神経因性疼痛を軽減する化合物の評価方法。

7. 請求項6記載の評価方法により得られる化合物。

WO 01/14383

PCT/JP00/05690

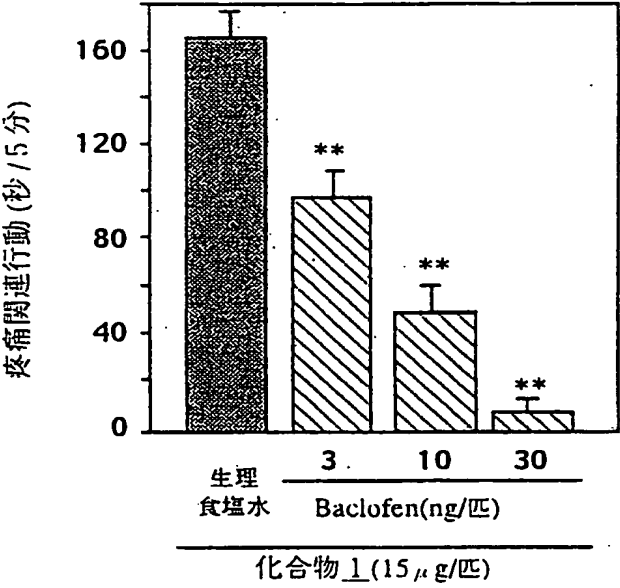
図 1



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

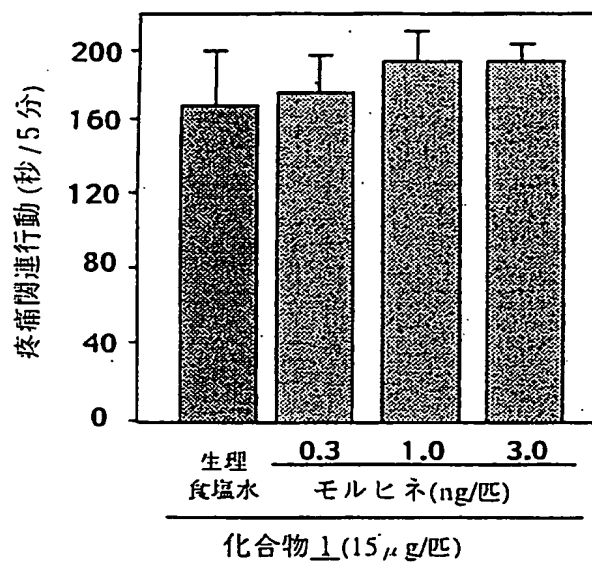
図 2



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

図 3

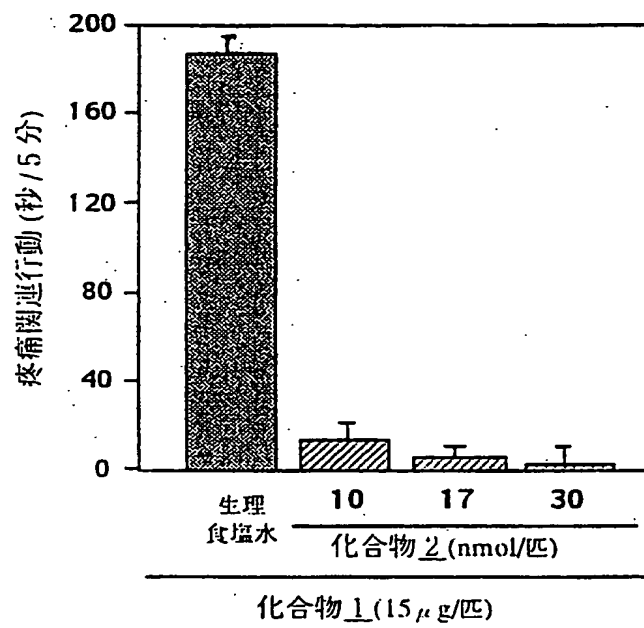




WO 01/14383

PCT/JP00/05690

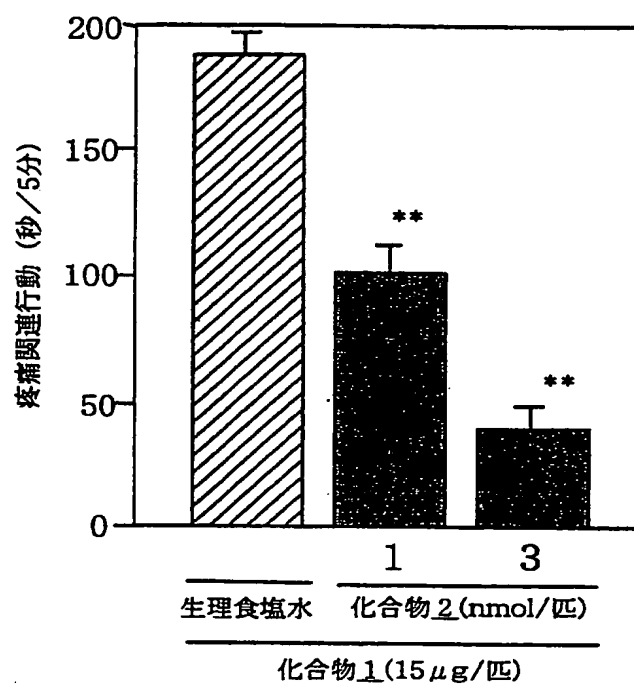
図 4



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

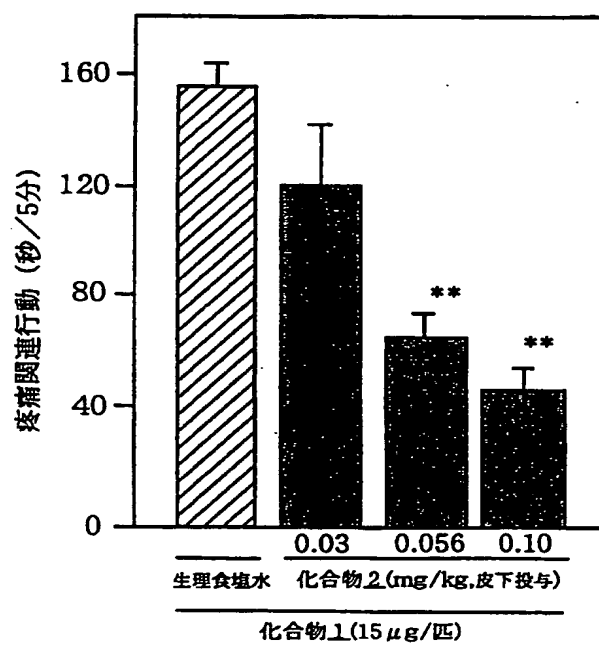
図 5



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

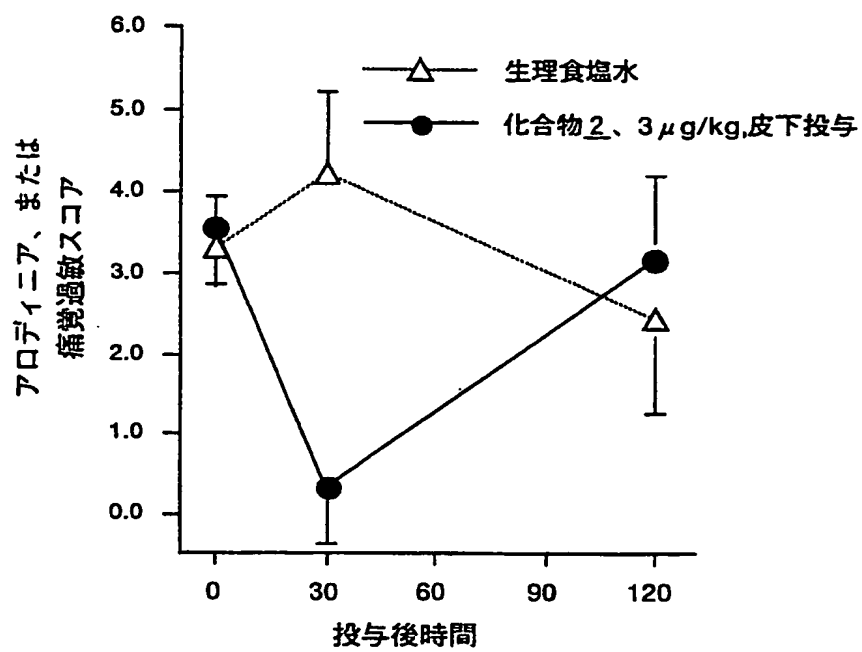
図 6



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

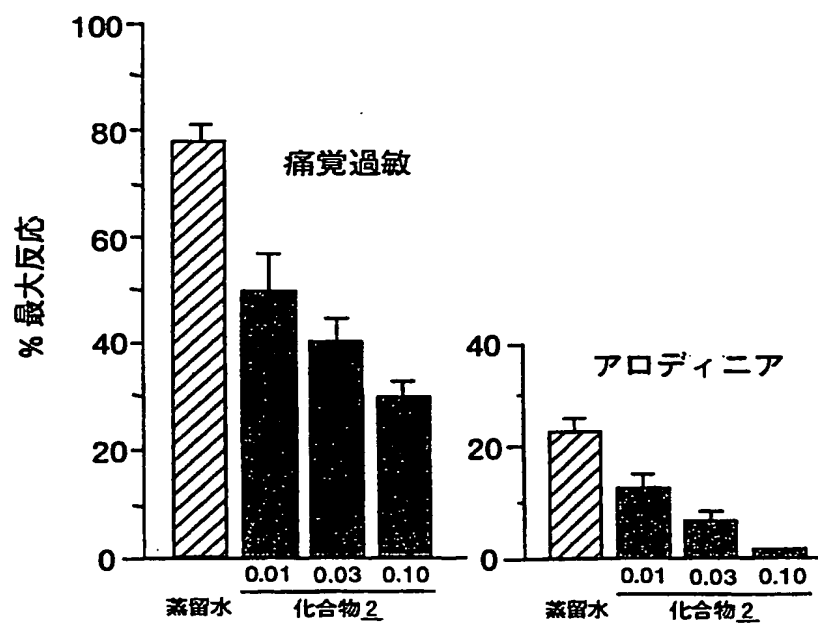
図 7



WO 01/14383

PCT/JP00/05690

図 8



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04, A61K45/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04 A61K45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPUS (STN), CAOLD (STN),  
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, 577847, A1 (Toray Industries, Inc.), 12 January, 1994 (12.01.94), Japanese Patent No.2525552 cited in the present specification & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4
Y	Nagase, H. et al., "Discovery of a structurally novel opioid κ-agonist derived from 4,5-epoxymorphinan" Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol.46, No.2, pp.366-369 Cited in the present specification	1-4
Y	Keita, H. et al., "Antinociceptive effect of a kappa-opioid receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy" Eur. J. Pharmacol. (1995), Vol.277, Nos.2-3, pp.275-80, See "Discussion"	1-4
A	Martin, Thomas J., et al., "Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain" Eur. J. Pharmacol. (1998), 357(1), 25-32	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance"E" earlier document but published on or after the international filing  
date"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 November, 2000 (14.11.00)Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Tseng, Leon F., et al., "Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord" J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997), Vol.280, No.2, pp.600-605 Cited in the present specification	5-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05690

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
It cannot be technically understood what chemicals the "compounds" as described in claim 7 are, since chemical structure, properties, characteristics, etc. for specifying chemicals are unknown. Also, there is disclosed no particular example of the compounds obtained by the evaluation method described therein. Such being the case, the description does not comply with the definite requirements at such a level as enabling a meaningful international search (Article 17(2)(a)(ii) of the PCT).
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions as set forth in claims 1 to 4 pertain to remedies for neuropathic pain containing publicly known compounds and the technical idea thereof depends on a specific physiological function of compounds of a specific structure.

On the other hand, the inventions as set forth in claims 5 and 6 pertain to model animals for evaluating compounds which are useful in treating neuropathic pain and an evaluation method with the use of the same. Thus, it is considered that the technical ideas reside in the animals per se and the method of the utilization thereof.

The inventions of claims 1 to 4 and the invention of claims 5 and 6 have no technical matter in common but relating to methods of treating the same disease. Therefore, these two groups of inventions differ from each other in technical idea. Such being the case, this application involves two or more groups of inventions.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO0/05690										
<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04, A61K45/00</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D489/06, 489/08, 471/04, A61K31/485, 31/4738, A61P25/04, A61K45/00</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>												
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>EP, 577847, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 12.1月.1994 (12.01.94), 明細書中に日本国特許 2 5 2 5 5 2 号として引用 &amp; WO, 93/15081, A1 &amp; JP, 5-509616, A</td> <td>1-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Nagase, H., et al., 'Discovery of a structurally novel opioid <math>\kappa</math>-agonist derived from 4,5-epoxymorphinan' Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol.46, No.2, p.366-369, 明細書中に引用</td> <td>1-4</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	Y	EP, 577847, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 12.1月.1994 (12.01.94), 明細書中に日本国特許 2 5 2 5 5 2 号として引用 & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4	Y	Nagase, H., et al., 'Discovery of a structurally novel opioid $\kappa$ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan' Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol.46, No.2, p.366-369, 明細書中に引用	1-4
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号										
Y	EP, 577847, A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.), 12.1月.1994 (12.01.94), 明細書中に日本国特許 2 5 2 5 5 2 号として引用 & WO, 93/15081, A1 & JP, 5-509616, A	1-4										
Y	Nagase, H., et al., 'Discovery of a structurally novel opioid $\kappa$ -agonist derived from 4,5-epoxymorphinan' Chem. Pharm. Bull. (1998), Vol.46, No.2, p.366-369, 明細書中に引用	1-4										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>												
<p>国際調査を完了した日</p> <p>14.11.00</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.11.00</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>新留 豊</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>										

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05690

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Keita, H et al., 'Antinociceptive effect of a kappa-opioid receptor agonist that minimally crosses the blood-brain barrier (ICI 204448) in a rat model of mononeuropathy' Eur. J. Pharmacol. (1995), Vol.277, No.2-3, p.275-80, 「Discussion」 参照	1-4
A	Martin, Thomas J., et al., 'Anti-allodynic actions of intravenous opioids in the nerve injured rat: potential utility of heroin and dihydroetorphine against neuropathic pain' Eur. J. Pharmacol. (1998), 357(1), 25-32	1-4
A	Tseng, Leon F., et al, 'Delta-1 opioid receptor-mediated antinociceptive properties of a nonpeptidic delta opioid receptor agonist, (-)-TAN-67, in the mouse spinal cord' J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997), Vol.280, No.2, p.600-605 明細書中に引用	5-6

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05690

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 7 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
請求の範囲7に記載の「化合物」がどのような化学物質であるのかにつき、化学物質を特定するための化学構造、物性・特性等が不明であるので技術的に把握できず、また記載された評価方法により得られる化合物の具体例も開示されていないので、有意義な国際調査なし得る程度にまで所定の要件を満たしていない。(PCT17条(2)(a)(ii))
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-4に係る発明は、公知化合物を含む神経因性疼痛 (neuropathic pain) の治療剤であり、その技術的思想は特定構造の化合物が有する特定の生理学的作用に依存している。

一方、請求の範囲5、6に係る発明は、神経因性疼痛の治療に有用な化合物を評価するためのモデル動物及びそれを用いた評価方法であり、該動物、及びその利用方法自体に技術的思想があると認められる。

請求の範囲1-4の発明と、請求の範囲5、6に係る発明は、同一疾患の治療方法に関連するという点以外には技術的な共通点がなく、したがってそれらの技術的思想は異なる。したがって、本願には二以上の発明がある。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**